FACULTE DE MEDECINE

LARIBOISIERE -- SAINT-LOUIS

PARIS VII

ANNEE 1972

THESE

Pour le Doctorat en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

PIERRE RIUS - SALGAS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

né le 11 décembre 1942 à Constantine (Algérie)

Contribution à l'étude des Associations Cancer de l' ovaire Cancer de l'endomètre . A propos de Sept observations .

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII
Année 1972 N° 2711 L

THESE
pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par

Pierre RIUS - SALGAS
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 11 décembre 1942 à Constantine (Algérie)
Présentée et soutenue publiquement le :

Contribution à l'étude des associations cancer de l'ovaire cancer de l'endomètre. A propos de sept observations.

Vu, le Doyen Fournier

Vu le Président de thèse
P. MORIN

Vu et Permis d'imprimer
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS
P. MALLET

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I. Introduction.

Depuis la fin du siècle dernier, mais plus encore au cours de ces quatre dernières décennies, une très abondante littérature a été consacrée aux tumeurs malignes affectant simultanément l'utérus - et plus précisément l'endomètre - et l'ovaire. Mieux connue, cette association tumorale s'est révélée sinon fréquente, du moins non exceptionnelle, et nous-même avons pu en l'espace de dix années, en recueillir sept cas dans le service de Monsieur le Professeur MORIN, à l'Hôpital Lariboisière.

A priori, on pouvait se demander si l'adjonction, à un dossier documentaire déjà volumineux, de sept nouvelles observations était suffisamment intéressante, et surtout si elle allait apporter quelque chose de nouveau à la question. Nous savons bien que ce n'est que par l'accumulation de données recueillies un peu partout dans le monde que les problèmes peuvent avancer, en médecine comme ailleurs. Précisément, la consultation des cas publiés fait apparaitre que les modalités anatomocliniques selon lesquelles deux cancers, l'un ovarien, l'autre endométrial, sont nombreuses et variables. Si bien que d'une part le tableau clinique qui exprime ces associations tumorales utéro-ovariennes est fort différent d'un cas à l'autre, soit par l'ordre de constitution - ou de découverte des lésions, découverte simultanée parfois, découverte portant sur le cancer utérin

d'abord, ou au contraire sur le cancer ovarien. La symptomatologie risque donc d'être polymorphe, égarant ainsi, ou retardant, le diagnostic exact. La nature histopathologique des tumeurs de l'ovaire et de l'utérus observées simultanément, ou successivement, varie également d'un cas à l'autre. Si bien que la pathogénie de ces néos génitaux doubles n'est pas davantage univoque. Toutes les hypothèses ont été exprimées, et sans doute sont-elles chacune justifiées pour des cas particuliers :
- cancers isolés mais simultanés,
- cancer primitif de l'utérus, avec métastases ovariennes ;
- cancer primitif de l'ovaire, avec métastases utérines ;
et encore propagation par continuité, par contiguité même, enfin transformation maligne d'une atteinte initiale frappant l'utérus et l'ovaire. Certes il n'est pas rare que les deux tumeurs malignes soient de même type histologique ; mais les exemples existent également de deux tumeurs différentes sur le plan de l'anatomopathologie.

Toutes ces conceptions sont du plus haut intérêt, mais elles n'ont pas qu'une signification dogmatique. Sur le plan pratique, il est bien évident qu'une meilleure connaissance du mécanisme responsable de ces cancers doubles, mécanisme certainement non univoque d'ailleurs, permettrait de porter un diagnostic plus précoce, et de procéder peropératoirement à des explorations systématiques ; enfin l'annexectomie en cas de cancer utérin, l'hystérectomie en cas de cancer ovarien se trouvent justifiées dès que les deux localisations sont suspectées.

FUNCK BRENTANO et ROBERT, à qui l'on doit une étude détaillée qui depuis 1948, continue à faire autorité, ont parfaitement posé la question, en énumérant les quatre problèmes soulevés par les cas de cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire :

- problème pathogénique : y a-t-il unité, ou dualité tumorale originelle ?
- problème physiopathologique : quelle est la voie de propagation du cancer : canaliculaire, sanguine, lymphatique, et quel est le sens ?
- problème diagnostique, centré sur l'habituelle symptomatologie représenté par des métrorragies chez une femme ménopausée : hémorragies fonctionnelles dûes à la tumeur ovarienne, ou hémorragies lésionnelles, par épithélioma utérin associé ?
- problème thérapeutique enfin : chirurgical, mais depuis FUNCK-BRENTANO, cobalthérapique et cytostatique.

Il faut reconnaitre que si de très importants travaux, des thèses, ont été consacrés dans les années 50 au problème des cancers ovarien et utérin associés, récemment ce sont au plus des cas isolés qui ont été publiés. Il n'est donc pas inutile de refaire le point, à la lumière des nouvelles acquisitions histopathologiques, hormonales, physiothérapiques et chimiothérapiques. Telles sont les raisons qui nous ont incité sur le conseil de notre Maitre, Monsieur le Professeur MORIN, à qui nous exprimons ici notre déférente gratitude, à consacrer notre thèse à cette association néoplasique, en l'illustrant de sept cas personnels. Notre plan de travail sera le suivant :
tout d'abord un Historique nous permettra de suivre, au fil des années depuis bientôt un siècle, les publications qui ont abouti aux conceptions actuelles de l'association tumorale qui nous occupe ;
ensuite, nous exposerons nos sept observations, en insistant sur le tableau clinique, variable d'un cas à l'autre, sur le diagnostic histologique, sur le traitement radio-chirurgical et chimiothérapique ;

de nos observations, de celles des auteurs qui nous ont précédé, nous dégagerons les différentes formes cliniques que le syndrome peut prendre :
nous préciserons alors les aspects histopathologiques des deux types topographiques de cancer ;
ce qui nous permettra d'élaborer des hypothèses pathogéniques et de constater que la coexistence des deux lésions peut se faire par des voies et moyens fort différents ;
restera alors à envisager le diagnostic, fourni par l'histologie de la pièce opératoire, mais qui devra de plus en plus être orienté plus précocement, sur la clinique ;
nous terminerons en montrant ce que l'on peut attendre d'une chirurgie, sans doute trop souvent tardive et incomplète, d'une cobalthérapie, d'une chimiothérapie cytostatique.

II. Historique.

On admet généralement que l'observation princeps ce cancer ovarien associé à un cancer utérin, est celle que REICHEL publiait en I888 sous la forme d'une description anatomique : toutefois cet auteur cherchait déjà une explication et pensait qu'à partir de la tumeur ovarienne, les cellules néoplasiques avaient migré par la trompe jusqu'à l'endomètre pour s'y greffer.

En I89I, une statistique fut publiée par BLAND SUTTON concernant 52 autopsies faites au Middlesex Hospital de Londres ; il s'agissait de femmes décédées pour cancer du corps utérin entre I887 et I889 : dans six de ces 52 cas, un cancer de l'ovaire coexistait avec le cancer de l'utérus. WEHMER soutient sa thèse à WURZBOURG en I894, thèse consacrée aux problèmes posés par la coexistence des cancers utérins et des cancers ovariens. CULLEN en I900 publie son ouvrage sur le cancer de l'utérus et dit avoir trouvé : sur 3I cas de cancer du col, trois fois un envahissement ovarien par contiguité. Selon DYBOWSKI, selon FUNK dans sa thèse soutenue en I90I à Tubingen, les autopsies systématiques de femmes décédées de cancers génitaux font apparaitre une coexistence de

tumeur ovarienne et de tumeur utérine dans 20% des cas. La même année 1901, DELAUNAY propose l'ablation totale de l'utérus et des annexes en cas de cancer de l'ovaire, car même inapparente, la participation de l'endomètre au processus malin risque soit d'être déjà présente, soit de se réaliser dans des délais plus ou moins brefs ; quatre ans plus tard, DELAUNAY publie une nouvelle étude sur ces cancers associés. BOECKELMANN en 1901 avait lui aussi traité de la localisation utérine et ovarienne simultanée de cancers (thèse de Leipzig). Cette notion s'affirme au point que nombreux sont les partisans d'une intervention radicale lorsqu'une tumeur maligne est découverte soit au niveau de l'endomètre, soit au niveau de l'ovaire, (DELAUNAY, PESTALOZZA). JAYLE et PAPIN insistent sur la possible dégénérescence des ovaires dans le cancer de l'utérus (1904). Pour ALBERTIN et JAMBON, (1906) il y a rapport réciproque entre épithélioma utérin et épithélioma ovarien : déjà se fait ainsi jour la pluralité pathogénique de l'association. Chez la malade de DELORE et ALAMARTINE, dont l'observation a été publiée à Lyon en 1909, un cancer du corps utérin s'est généralisé dans l'ovaire gauche.

Les années passent sans apporter grand'chose, jusqu'en 1919 date de la parution du mémoire de HARTMANN et de JONG, qui fait vraiment le point des connaissances de l'époque sur le sujet. GUYOT ET JEANNENEY en 1923 décrivent un cas de néo du corps utérin et des ovaires, GROSSE la même année apporte l'observation d'une femme porteuse de néo ovariens avec métastase utérine secondairement apparue à la suite d'un traitement radiothérapique : nouvel argument en faveur d'une intervention

radicale lorsqu'on traite une tumeur maligne soit de la muqueuse utérine, soit de l'ovaire. C'est également l'opinion en I924 de MENETRIER et Mme BERTRAND FONTAINE, qui ont observé une propagation aux ovaires d'un épithélium pavimenteux du col, tandis que toujours en I924 d'ALLAINES et BERTRAND constatent chez leur malade un épithélioma wolffien ovarien coexistant avec un cancer de la corne utérine et que BURCKHARD en Allemagne insiste sur la localisation simultanée d'un cancer utérin et d'un cancer ovarien. SAMPSON étend son champ d'observation en envisageant toutes les possibilités de greffes d'endomètre, bénignes et malignes, dans la cavité abdominale, ovaires compris. Cette Pathogénie est niée par NOVAK en I927 pour qui la transplantation transtubaire de transplants néo plasiques semble impossible, seule la voie lymphatique étant plausible et même démontrée. La thèse de KLOPPER soutenue à Marbourg en I927 a pour sujet l'extension du cancer de l'ovaire à l'utérus ; toujours en I927 parait l'observation de KELLER qui montre une nouvelle possibilité : l'apparition simultanée de deux cancers primitifs, l'un utérin, l'autre ovarien, alors que CHENUT et BONNARD se limitent à constater la possibilité de tumeurs multiples de l'utérus et de l'ovaire chez une même malade. THESAURO, comme KELLER parle en I928 de la coexistence de tumeurs malignes distinctes dans l'ovaire et dans l'utérus. D'intérêt plus pratique, clinique et diagnostique, l'étude de MOULONGUET DOLERIS s'étendant sur plusieurs années, de I924 à I936, montre que les métrorragies chez la femme ménopausée peuvent entre autres causes provenir d'un cancer ovarien et en être la manifestation inaugurale : nous l'avons nous-mêmes constaté chez certaines de nos malades.

VANVERTS en I930 apporte un cas personnel de coexistence d'un cancer du corps utérin et d'un cancer de l'ovaire : ADESSI en I93I étudie la muqueuse utérine chez les femmes porteuses de tumeurs ovariennes : OFFUT en I932 publie les statistiques de la Clinique Mayo de Rochester et en retient la propagation tubaire dans la réalisation du cancer de l'ovaire à partir d'un épithélioma utérin, explication pathogénique reprise par SAMPSON dans de nouvelles publications illustrées de microphotographies absolument probantes. Chacun des auteurs cités apporte sa théorie qu'il croit non, seulement exacte, mais unique. Il faudra que s'accumulent encore davantage les documents anatomocliniques pour que finalement on reconnaisse que le mécanisme qui relie tumeur maligne de l'ovaire et tumeur maligne de l'endomètre ne saurait être univoque.

ROCHET, MARTIN et BRUNAT, de Lyon, décrivent en I932 un cas de généralisation cervico-utérine d'un cancer ovarien, alors qu'un nouvel exemple de SAMPSON établit le caractère secondaire d'un carcinome tubo-ovarien chez une femme atteinte de tumeur du corps utérin (I934). Dans le cas de CROIZAT (I935) il s'agit à nouveau de la propagation d'une tumeur maligne ovarienne à l'utérus. DAYRE consacre sa thèse, soutenue à Toulouse en I936, du développement simultané des tumeurs primaires. L'observation de DELANNOY, LAGACHE et GAUTHIER qui s'étend sur douze années est particulièrement intéressante, tant sur le plan dogmatique, pathogénique, que sur le plan pratique, thérapeutique. Il s'agissait en effet d'une femme hystérectomisée pour sarcome de l'utérus, chez qui on constate onze ans plus tard un sarcome de l'ovaire restant.

La thèse de VARANGOT (Paris I937) apporte des données nouvelles sur certaines tumeurs ovariennes, intéressant la granulosadites folliculomes, variétés précisément souvent retrouvées en cas de localisation double, utéro-ovarienne, et qui imprime au tableau clinique un caractère hormonal très particulier surtout chez des femmes le plus souvent ménopausées.

PORTER et BRAMHALL en I94I montrent la possibilité d'une coexistence de thécome ovarien et de cancer de l'endomètre. Le cas britannique de BARNS de la même année I94I insiste sur l'invasion ovarienne précoce en cas de cancer du corps utérin. C'est également une tumeur de la granulosa de l'ovaire qui coexistait avec un cancer utérin chez la malade de STOHR (I942), INGRAHAM et collaborateurs reviennent à plusieurs reprises sur les rapports entre tumeurs ovariennes de la granulosa et cancer endométrial (I944). Etudiant les adénocarcinomes utérins, DARGENT ne manque pas d'insister sur les possibilités d'atteintes ovariennes simultanées (I946) ; FERNANDEZ COLMEIRO la même année montre la possibilité de voir se développer des cancers primitifs multiples, au niveau de l'utérus, de l'ovaire et même d'autres organes des cavités abdominales, et pelvienne. Le cas rapporté par GUERIN, GUERIN et TAILHEFERT en I946 concerne une tumeur thécale ovarienne associée à un épithélioma du corps utérin et des métastases de l'autre ovaire. Sur les trois cas de CHAMSI concernant des tumeurs de la thèque interne de l'ovaire, l'un comportait, en outre, un adénocarcinome du corps utérin : ce qui donne une idée approximative de la fréquence avec laquelle ovaire et

endomètre sont simultanément atteints par le processus néoplasique. BROCQ reprend ces trois cas ; puis en I948 c'est le mémoire de FUNCK-BRENTANO et ROBERT qui fait véritablement date dans la connaissance des cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire, puisque tous les aspects anatomopathologiques, tous les tableaux cliniques y sont exposés, toutes les éventualités physiopathogéniques, y sont formulées. Il y a peu à ajouter à ce travail qui n'a rien perdu, 23 ans plus tard, de son actualité. Les publications ultérieures n'ont fait que confirmer tous les points envisagés.

En I948 FLORENTIN et GUILLEMIN décrivent les tumeurs doubles utéro-ovariennes à partir d'observations personnelles ; on peut y ajouter le cas de ANDREWS et NICHOLLS, de la même année I948, concernant une coexistence de cancer ovarien et de cancer du fond utérin. A la Clinique Mayo, on fait état de deux cas de tumeurs malignes de l'utérus coexistant avec des tumeurs ovariennes activement sécrétantes. MOUSSEAU et KERNEIS à l'académie de Chirurgie, en I949, apportent trois cas de cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire, POLLOSSON et CHARVET, dans la thèse de SHINOUDA, reprennent la question des épithéliomas simultanés de l'utérus et de l'ovaire (Lyon I950). C'est également un cas d'apparition simultanée d'adénocarcinomes utérin et ovarien que relate SCHARPLATZ, toujours en I950. La nature oestrogénique de la tumeur ovarienne en cas de cancer de l'utérus est étudiée par INGRAHAM et NOVAK, par DOCKERTY et MUSSEY en I95I, par CORBET et TOD en I952, année où LAFFARGUE et collaborateurs montrent comment il est possible d'observer chez une même malade une

hyperplasie fonctionnelle du stroma ovarien, un thécome de cette gonade et un cancer de l'endomètre. M. MAYER reviendra longuement en I955 sur l'association thécome-adénocarcinome utérin, ROY-CAMILLE constatant chez sa malade, dont l'observation est publiée en I956, une tumeur de la granulosa, un syndrome d'hyperfolliculinie, et un cancer du corps utérin. Pendant ce temps, les cas poursuivent leur accumulation, montrant bien que l'association n'est nullement exceptionnelle : RYDEN en I952 avait décrit chez la même malade un cancer de l'ovaire et un cancer du corps utérin HECHET-LUCARI deux ans plus tard, aborde le même thème sous un angle purement clinique ; dans le cas de SERMENT, HENRY, PAYAN et RUF, paru en I955, il s'agissait d'une tumeur ovarienne primitive et de métastases utérines. CIANFRANI signale un cancer de l'endomètre succédant à une ovariectomie bilatérale ; HIDDEN consacre sa thèse en I958 aux épithéliomas métastatiques de l'ovaire en envisageant les trois possibilités d'association néoplasique, du rôle déclenchant des tumeurs ovariennes productrices d'oestrogènes sur la muqueuse utérine et des métastases réciproques enfin. C'est en somme reprendre les hypothèses formulées dix ans plus tôt par FUNCK BRENTANO.

Le cas de ROUX, RAPP et VIDAL, publié en I960 illustre une intéressante possibilité : celle de la tumeur maligne ovarienne révélatrice d'un cancer utérin (cette fois chez une jeune fille). FRACHTMANN l'année suivante décrit la coexistence d'une tumeur de la granulosa et d'un carcinome de l'endomètre.

Pour CAMPBELL, MAGNER et FOURNIER, diverses éventualités sont possibles : adénocarcinomes utérins et ovariens soit simultanés, soit secondaires à des néos primitifs. Pour BENOIT, GAUTIER et FESTY-DOUTRELEAU, qui se fondent sur quinze observations personnelles étudiées sur le plan clinique et histochimique, les cancers dits simultanés de l'ovaire et de l'utérus sont en réalité des adénocarcinomes utérins primitifs et des métastases ovariennes. Cependant d'autres observations absolument probantes ont montré soit l'indépendance et la simultanéité des deux tumeurs, soit encore la primauté de la lésion ovarienne, avec propagation utérine absolument démontrée. KHANNA et collaborateurs en I964 constatent la coexistence de la tumeur thécale ovarienne et du carcinome endométrial, tandis que ZWANG et LEMAIGRE posent la question d'un seul et unique cancer, de topographie régionale, occupant les organes génitaux supra-vaginaux, endomètre, trompes et ovaires. La même année I965 JOPP constate l'apparition simultanée d'une tumeur ovarienne de BRENNER et d'un cancer du corps utérin, il se demande alors s'il n'existe pas des rapports entre tumeur de Brenner et tumeur féminisante de l'ovaire. A nouveau la coexistence de tumeur de la granulosa et de la thèque et de cancers utérins est considérée sous ses différents aspects par O. KOLLER en I966.

Certaines observations apportent des illustrations décisives de telle ou telle pathogénie à accorder à l'association tumorale qui nous occupe : telle celle de HENRY, PICARD, SPITALIER et AYME (I966)

concernant une I pare de 2I ans ayant accouché à six mois et demi. Des hémorragies du post-partum nécessitent un curetage. Puis surviennent des métrorragies, et la découverte d'une tumeur commandent une hystérectomie. Il s'agit d'un choriocarcinome utérin avec métastases ovariennes. On complète la chirurgie d'une cobalthérapie. Cependant la guérison à cinq ans se maintient.

PHILIPPE, STOEBNER et collaborateurs abordent le problème sous l'angle inverse, en étudiant, en I967, le comportement de l'endomètre chez des malades porteuses de tumeurs de la thèque et de la granulosa. Sur 24 tumeurs de la granulosa, les auteurs trouvent 2 épithéliomas corporeaux ; sur 62 tumeurs de la thèque, onze épithéliomas corporéaux. Après la ménopause, l'association épithélioma du corps utérin/tumeur thécale est trouvée dans 25% de l'ensemble des cas.

En I969 WOODRUFF et JULIAN étudient les cancers multiples de l'appareil génital supérieur, fond utérin, trompes, ovaires. Etudiant dans l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale de I969, le cancer du corps utérin, ROBERT et WINAVER ne manquent pas de souligner la possibilité d'une atteinte simultanée de l'ovaire par le processus malin. FARAH enfin, réexpose les problèmes posés par l'association d'une endométriose dégénérée et d'un cancer multiple utéro-ovarien, en se fondant sur trois observations personelles.

III. Observations.

Observation I. Mme G... Geneviève, agée de 72 ans, est hospitalisée le I5 Novembre I963, adressée par son médecin traitant pour des métrorragies intermittentes, peu importantes, avec pollakiurie, existant depuis quatre ans.

Cette malade ménopausée depuis 24ans, avait eu quatre accouchements normaux, et est actuellement suivie pour hypertension artérielle et glaucome.

A l'examen (M. le Professeur MORIN) on trouve un utérus augmenté de volume, en rétroversion ; en arrière une masse dure, irrégulière ; un col long, fermé. Au spéculum le col est serré, avec issue de sang marron à l'orifice.

Les frottis par aspiration endo-utérine montrent la classe III. L'hystérographie donne des images utérines marécageuses.

Intervention (Dr TROISIER) le 28 Novembre I963 : l'utérus est un peu augmenté de volume, ne présentant pas de noyaux en surface ; à droite une grosse tumeur ovarienne adhère au corps utérin ; à gauche, les annexes sont normales. Il existe également une grosse métastase épiploïque. Hystérectomie totale avec annexectomie.

Examen anatomopathologique du corps utérin : myomètre réduit à une épaisseur de quelques millimètres, enserrant un tissu blanchâtre, friable, avec quelques zones hémorragiques.
Histologie : le tissu est fait d'une prolifération tumorale maligne de type adéno-carcinome réalisant de petites formations glandulaires, de vastes boyaux soit cérébriformes, soit massifs, formations se groupant pour former de grosses indurations. Les monstruosités cellulaires sont très nombreuses, le stroma est grêle ; dans la mince bande de myomètre enserrant la tumeur, pas plus que dans les paramètres, n'existe d'envahissement néoplasique.

Ovaire : il est entièrement occupé par une prolifération de même type, mais les boyaux ici sont de plus petite taille, les cellules plus claires. Le stroma est beaucoup plus abondant, très collagène ; de vastes zones sont nécrosées.

Les suites opératoires sont simples. On a mis en route un traitement par endoxan par voie intraveineuse d'abord, par comprimés (huit) ensuite jusqu'au IO Janvier. La malade a ensuite reçu 3.000 rads par champ avec un appareil de 200 kV. Elle a été suivie dans le service jusqu'en Novembre I964, date à laquelle son état était satisfaisant.

Elle devait décéder en novembre I965 dans sa famille, sans être revenue consulter.

Observation II. Madame D ... Germaine, âgée de 40 ans, est adressée le 2 Juin I964 par son médecin traitant pour : des phlébites des membres inférieurs, à répétition, une ascite augmentant progressivement de volume depuis mars I964.

Ses antécédents ne révèlent rien de notable. Cette malade déclare être volontairement stérile. Une hystérographie faite en ville, en Mai I964, avait montré une image lacunaire de l'endocol.

L'examen gynécologique clinique est normal.

Les fragments ramenés par un curetage biopsique de l'endocol :

" étaient constitués de très nombreuses végétations
" papillaires, recouvertes de cellules cylindriques
" hautes, avec de très nombreuses mitoses. Les Lé-
" sions doivent être considérées comme un épithélioma
" glandulaire d'origine corporéale ou ovarienne."

Les frottis faits par aspiration endo-utérine sont de classe II - III. L'examen du culot du liquide d'ascite montre des cellules suspectes.

On entreprend un traitement par l'endoxan, en intra-péritonéales.

L'intervention a lieu le 7 Juillet (Dr Troisier) : elle fait découvrir une tumeur ovarienne bilatérale, plus importante à gauche, adhérant au sigmoïde, et des métastases épiploïques. On termine par une annexectomie bilatérale.

Examen anatomopathologique : "le tissu tumoral est constitué de végétations papillaires plus ou moins grêles, très nécrosées sur place. Ces pultiples végétations présentent un revêtement pluristratifié de cellules à noyaux basaux très irréguliers, souvent en mitose. Cette tumeur peut être interprétée dans le cadre de l'adénoacanthome de l'ovaire."

Les suites opératoires sont simples. La malade sort

le 2I Juillet. On entreprend alors une cobalthérapie, 6.000 rad tumeur par paramètre en dix semaines. On refait une hystérographie le 23 Octobre I964 : elle donne la même image lacunaire du bord gauche de l'endocol. On décide alors de faire une hystérectomie.

Examen anatomopathologique : l'endocol possède peu de glandes ; à sa partie haute et dans la région isthmique, il existe dans le chorion plusieurs massifs épithéliaux polyadénoïdes, présentant de très nettes atypies cellulaires. Ces lésions sont limitées à la zone la plus superficielle, et ne pénètrent pas le myomètre.
L'examen concluait :
"Il y a donc ici un épithélioma glandulaire de l'endomètre pouvant représenter une seconde localisation par rapport à la tumeur ovarienne."

Après sa sortie, la malade n'a plus consulté dans le service.

Observation III.

Madame D. agée de 52 ans, consulte spontanément dans le service en février I965 pour des métrorragies isolées persistant depuis Octobre I964.
Les antécédents ne présentent rien de notable ; accouchement normal en I94I.
Les frottis demandés étaient de classe III.
L'anatomopathologiste émet des réserves au sujet du curetage endocervical :

" Le prélèvement ne comporte aucune lésion maligne
" manifeste, mais l'intensité des métaplasies et la
" présence de quelques éléments cellulaires un peu
" irréguliers ou dyskératosiques font émettre quel-
" ques réserves."

L'hystérosalpingographie montre une irrégularité des bords de la cavité utérine.
Le 25 Février, on pratique une hystérectomie totale avec annexectomie ; les suites opératoires en sont simples.

Examen histologique : au niveau de l'endomètre on aperçoit "une prolifération tumorale maligne de type adénocarcinome bien différencié, tubulaire et papillaire, demeurant limité en surface, ne pénétrant que peu le myomètre.
L'un des ovaires contient de nombreuses formations métastatiques en majeure partie épidermoïde, avec parfois des images de dyskératose, mais aussi quelques formations glanduliformes bien différenciées."

Après sa sortie, la malade a été traitée par cobalthérapie en trois champs pelviens de 5.000 rad pour chaque plan.
En Septembre I966 elle fait, au Havre, une occlusion intestinale par sténose apparemment extrinsèque du sigmoïde, qui nécessite l'installation d'un anus transverse. Depuis, la malade n'a plus donné de ses nouvelles.

Observation IV.

Madame C ... Louise, âgée de 65ans, ménopausée depuis I5 ans, consulte pour une hydrorrhée intermittente soulageant des douleurs pelviennes, ces deux signes étant apparus six mois auparavant. Cette femme avait été menstruée régulièrement. A 32 ans elle avait subi une annexectomie gauche pour grossesse extra-utérine. En I964 elle avait eu des métrorragies spontanées, peu abondantes, intermittentes, isolées, qui ne l'avaient pas alarmée.

Lors de la consultation, le 5 mai I965, son état général est un peu altéré avec léger amaigrissement et anorexie. Le frottis de cellules vaginales donne la classe IV.

Examen (M. le Professeur MORIN) : au toucher vaginal on perçoit un volumineux utérus fibreux avec noyaux prédominant du côté droit.

L'hystérographie montre un utérus augmenté de volume avec des lacunes irrégulières et non homogènes très suspectes.

Intervention le 20 Mai I965 : en raison des métastases épiploïque et hépatique trouvées, on se contente de faire des prélèvements utérins et ovariens.

Les prélèvements donnent à l'examen anatomopathologique :

un ovaire envahi par une prolifération tumorale qui a par endroits un aspect trabéculo-alvéolaire, et qui est ailleurs nettement glandulaire. Les limites cellulaires sont souvent peu nettes. Les cellules ont un cytoplasme relativement peu abondant et un noyau volumineux, clair, irrégulier.

Au niveau du fond utérin on retrouve la même prolifération évoquant un adéno-carcinome. Les tubes

glandulaires tumoraux ont un épithélium pluristratifié. L'ensemble est en faveur d'un épithélioma ovarien.

Les suites opératoires furent émaillées de complications :
vomissements, oedème du membre inférieur gauche, petite embolie pulmonaire. On institue un traitement par endoxan. La malade devait succomber en août 1965.

Observation V.

Madame B ... Anna, âgée de 57 ans, est admise dans le service le 28 Septembre I965 pour des métrorragies quotidiennes, spontanées et provoquées, présentes depuis un an.

La malade est ménopausée depuis deux ans. Elle a eu quatre enfants dont l'un est décédé à l'âge de dix mois. Il n'existait aucun antécédent pathologique.

L'examen clinique est entièrement négatif.

L'hystérographie montre un utérus globuleux, les frottis sont classe III.

Le 2I Octobre I965 on pratique une hystérectomie totale avec annexectomie.

Examen anatomopathologique : la cavité utérine est occupée par une prolifération tumorale développée aux dépens du fond utérin. Histologiquement la tumeur a tous les caractères d'un adénocarcinome de l'endomètre.
Les ovaires sont intéressés par la prolifération tumorale qu'on retrouve dans le stroma ovarien sous la forme de tubes caricaturaux ou d'aspect polyadénoïde.

Les suites opératoires sont simples.

La malade reçoit un traitement radiothérapique.

Revue en consultation en I967, elle allait parfaitement bien.

Observation VI.

Madame P ... Jeanine, âgée de 42 ans, est hospitalisée en Juillet I967 pour des ménorragies non douloureuses isolées, existant depuis environ deux années. Le saignement dure de huit à dix jours, sans pertes dans l'intervalle.

Il n'existe aucun antécédent pathologique. Les cycles étaient réguliers et courts, de 24 à 25 jours.

Avant son hospitalisation, la malade avait subi en ville un curetage biopsique qui avait révélé un "épithélioma glandulaire vraisemblablement corporéal".

Intervention (Docteur BARRIER) le I9 Juillet I967 : l'utérus petit, a un aspect normal ; l'ovaire gauche est irrégulier, exubérant, dur, gros comme une noix. On effectue une hystérectomie totale avec annexectomie. Les suites opératoires sont simples.

Examen anatomopathologique de la pièce opératoire : le myomètre est d'épaisseur et de morphologie normales. L'endomètre est discrètement hyperplasiques, mais ne présentant sur tous les prélèvements faits aucun aspect de processus tumoral.
Les deux ovaires sont le siège d'une prolifération tumorale maligne qui est nodulaire et pluricentrique. Cette prolifération a l'aspect d'un adénocarcinome et elle est faite de tubes irréguliers bordés par un épithélium parfois légèrement végétant et papillaire. Ces tubes sont séparés par un stroma fibreux et oedémateux souvent très abondants.

L'anatomopathologiste pense que les foyers métastatiques de l'endomètre ont été enlevés lors du curetage biopsique. On recherche un cancer primitif digestif, sans résultat.

La malade sort avec une ordonnance d'Endoxan ; elle n'est plus venue consulter.

Observation VII.

Madame S.M. Victoire, âgée de 64 ans, consulte le I4 Mars I969 pour des métrorragies post-ménopausiques. Dans ses antécédents on note un diabète équilibré par le régime et les sulfamides, ayant entrainé une amputation de la jambe droite pour artérite. La malade est ménopausée depuis six ans.

L'examen clinique montre seulement une glaire sanglante sortant d'un col d'apparence saine.

L'hystérographie donne une cavité utérine avec des images lacunaires multiples, disséminées, à bords très irréguliers.

Les frottis sont classe III et classe IV.

Le 4 avril, on procède à une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.

Examen histologique : "il s'agit d'une prolifération tumorale en surface, de structure tubuleuse en profondeur, et surtout très infiltrante, puisqu'elle s'accompagne d'une effraction quasi-complète du myomètre, et de nombreux embols tumoraux intra-lymphatiques de la séreuse.
Un des ovaires présente une petite tumeur kystique et massive avec quelques végétations papillaires et des remaniements sécrétoires séro-muqueux."

Au total, il s'agit donc bien d'un microcarcinome kystique infiltrant et papillaire de l'ovaire, avec métastases utérines. Il n'y a rien eu à signaler dans les suites opératoires.

La malade est alors renvoyée dans son hôpital d'origine où fut mise en route une cobalthérapie.

IV. Les formes cliniques.

Il nous faut d'abord essayer de préciser la fréquence de ces déterminations néoplasiques utérine et ovarienne, fréquence sans doute élevée à en juger par le nombre des cas antérieurement publiés : nous-mêmes avons pu collationner sept cas traités en l'espace de dix années dans le service. Selon LEVY SOLAL et MORIN (1945) l'atteinte simultanée du corps utérin et des gonades par métastase ovarienne précoce est fréquente, surtout s'il s'agit de tumeur maligne du corps utérin, un peu plus rare si le cancer se situe au niveau du col. Par contre d'ALLAINES, MOULONGUET, jugeaient cette association rare, ou du moins, non fréquente, FAURE, lui, la trouve exceptionnelle puisque dans toute sa carrière il n'en a observé qu'un cas. Mais ces travaux sont anciens, et n'avaient pas bénéficié de l'étude histopathologique systématique des pièces opératoires. De plus la notion de localisation double ayant fait son chemin, le chirurgien demande obligatoirement - ou devrait le faire - à l'anatomopathologiste un examen histologique de l'ovaire en cas de cancer utérin, de l'utérus en cas d'ovaire, étant supposé qu'une intervention radicale a été effectuée, ce qui n'est pas toujours le cas. LYNCH écrit en 1936 que sur 110 cas de tumeur maligne

de l'ovaire, très nombreuses ont été les formes secondaires à un cancer de l'utérus. ABT, FRANKL, pensent qu'en cas de tumeur maligne de l'ovaire, la métastase utérine est certainement fréquente, mais très souvent microscopique, et méconnue ; FRANKL va jusqu'à chiffrer cette fréquence : en cas de cancer ovarien, 5% de métastases tubaires, et IO% de métastases endométriales. LITTAUER pense que I5 pour IOO des cancers de l'utérus comportent des métastases ovariennes ; sur I47 cas de cancers utérins, NOVAK dès I926 avait trouvé sept fois une extension ovarienne.

La statistique d'OFFUT établit sur 520 adénocarcinomes du corps utérin, qu'un cancer de l'ovaire coexistait dans I2% des cas, alors que sur 6I6 cystadénomes ovariens, l'atteinte utérine était constatée dans 8,6% des cas. Par ordre de fréquence décroissante, BERNSTEIN en I936 sur I.IOI observations de tumeurs de l'ovaire trouve des métastases dans 4I2 cas : au niveau de l'utérus, des trompes, de l'ovaire contrôlatéral.

Sur 279 cancers du corps utérin, NORRIS et DUNNE Trouvent en I936 dix neuf localisations ovariennes associées ; MASSON et GREG en I840 sur 907 cancers du corps utérin, notent une atteinte ovarienne coexistante dans I9 cas ; pour BARNS il faut chiffrer à 7,4% la fréquence d'une métastase ovarienne en cas de cancer du corps utérin. FUNCK BRENTANO pense que d'après cette littérature antérieure à son mémoire, la coexistence existe dans IO ou I5 pour IOO des cas, que l'on parte de la tumeur ovarienne, ou de la tumeur utérine.

Dans le service de Gynécologie de l'Hôtel-Dieu de Lyon et à la Clinique gynécologique de la Faculté de cette même ville, POLLOSON en l'espace de quatre années a vu 43 cancers du corps utérin et 24 tumeurs malignes de l'ovaire, avec sur ces 67 cas, une association des lésions dans 9 cas, soit plus de I3,5% des cas. On peut expliquer cette fréquence nettement plus élevée que celle d'autres statistiques par le fait que toutes les pièces opératoires ont été systématiquement soumises à un examen anatomo-histo-pathologique minutieux. Très souvent la tumeur de l'ovaire en cas de cancer utérin, de l'utérus en cas de cancer ovarien, en est encore à un stade infra-clinique, microscopique et passe inaperçue, cela d'autant plus, nous l'avons dit, que l'hystéro-annexectomie n'est pas encore pratiquée systématiquement.

Les manifestations cliniques peuvent évidemment varier selon que la tumeur utérine en est responsable, ou que la tumeur ovarienne lui imprime des caractères particuliers. Mais ici encore diverses éventualités sont possibles, la tumeur ovarienne pouvant ou non être hormonalement active.

Un fait est certain : la double localisation se voit surtout chez les femmes ménopausées, et cela depuis souvent des années. Sur I2 cas, POLLOSSON constate que IO concernent des femmes ménauposées depuis deux à dix huit années.

Dans notre série de sept cas, cette notion est

très apparente d'une part, des malades ménopausées, âgées de 52, de 57, de 64, de 65 et de 72 ans ; dans quatre cas, on note des métrorragies, dans un cas des hydrorrhées soulageant des douleurs pelviennes, dans un dernier cas, des métrorragies post-ménopausiques, sans cet intervalle de latence ; d'autre part, deux malades non encore ménopausées, puisqu'âgées de 42 et 40 ans : l'une attirant l'attention par les ménorragies, l'autre par des phlébites à répétition.

On peut donc dire que la symptomatologie la plus typique et aussi la plus fréquente concerne l'apparition de métrorragies chez une femme ménopausée depuis plusieurs années, les pertes étant sanguinolentes, gommeuses, brunes ou noirâtres, voire complètement aqueuses, rebelles à tout traitement et au repos. On comprend que très vite une tumeur maligne génitale ait été soupçonnée, et qu'une exploration hystérographique, cytologique, puis chirurgicale, s'imposait rapidement . Il est beaucoup plus rarement indiqué que la malade présente une augmentation de volume de l'abdomen, des signes de tension : les tumeurs ne sont pas importantes, leur localisation fait qu'elles n'entrainent qu'exceptionnellement une distension abdominale, des phénomènes de compression veineuse. Il faut toutefois insister sur notre malade II, sur laquelle l'attention a été attirée par un syndrome phlébitique à répétition.

Quant à la simultanéité des deux cancers, elle ne peut guère être établie que per-opératoirement parfois, mais surtout à l'examen anatomo-

pathologique de la pièce opératoire.

Schématiquement, deux éventualités possibles :
- les signes hémorragiques sont discrest ; on intervient en pensant à une tumeur maligne de l'ovaire. Si une hystérectomie totale est faite, la section de l'utérus révèle la présence du cancer de l'endomètre.
- si les métrorragies sont importantes, et pratiquement le seul symptôme présent, on a pratiqué un palper combiné qui permet de percevoir une masse para-utérine, sans que sa nature puisse être précisée. A l'intervention on tombe sur une tumeur ovarienne qui se révèle maligne, soit par son aspect macroscopique, soit seulement par ses coupes histopathologiques.

Le tableau typique est donc dans la plupart des cas une association de masse ovarienne et de métrorragies chez une femme ménopausée depuis plusieurs années. Mais quatre éventualités cette fois, sont possibles :
- il peut s'agir d'une tumeur ovarienne bénigne provoquant des métrorragies fonctionnelles ;
- ou d'une tumeur ovarienne maligne avec métrorragies fonctionnelles ;
- ou d'un cancer de l'endomètre associé à une tumeur bénigne de l'ovaire ;
- ou enfin d'un cancer endo-utérin associé à une tumeur maligne de l'ovaire.

Ces quatre hypothèses ont un intérêt plus dogmatique que pratique, puisqu'elles abcutissent de toute façon au même geste de chirurgie radicale : hystérectomie et annexectomie.

Il y a plusieurs décades, des observations ont pu montrer combien dangereuses étaient les interventions

partielles, comme le prouve en particulier le cas rapporté par DELANNOY, sarcome utérin motivant une hystérectomie et onze ans plus tard sarcome de l'ovaire restant.

Certains auteurs pensent que le tableau d'une femme ménopausée, présentant des métrorragies, un utérus un peu gros et mou, une lame d'ascite entourant une tumeur ovarienne, est suffisamment typique pour que le chirurgien sache ce qu'il va trouver à l'intervention, l'hystérographie et le curetage biopsique étant inutiles, voire même nocifs.

V. Les formes anatomopathologiques.

L'examen histopathologique systématique des pièces opératoires permet aujourd'hui de bien préciser la nature des tumeurs malignes ovariennes et endométriales susceptibles de se trouver associées chez une même malade.

Cancer utérin : macroscopiquement, il s'agit pratiquement toujours d'une tumeur maligne du corps, du fond utérin. Pourtant il existe des observations de cancers du col coexistant avec un néo ovarien (trois cas d'association sur 31 cancers du col dans la statistique de CULLEN de 1900) ; et des cas, rares de cancer siégeant au niveau d'une corne utérine avec parfois envahissement de la portion interstitielle de la trompe. Dans une observation de POLLOSSON, le cancer primitif siégeait sur la trompe, et dans deux cas de l'auteur lyonnais, sur le corps et le col utérins, la tumeur maligne ovarienne n'ayant pas de rapport direct traduisant une éventuelle propagation directe. Quant à l'extension en profondeur, si elle est variable, elle parait dans l'ensemble très limitée : utérus normal au palper, l'atteinte demeurant superficielle, limitée à la muqueuse. Il est exceptionnel que le processus

soit ulcérant, atteignant le myomètre, les sinus utérins, FUNCK BRENTANO et ROBERT citent un cas dans lequel les bourgeons cancéreux saillaient sous la séreuse. L'examen systématique de l'endomètre sur des pièces opératoires provenant de 43 femmes opérées pour tumeurs ovariennes, de la thèque ou de la granulosa, a permis à PHILIPPE et collaborateurs de constater :

- soit des aspects normaux pour l'âge de la malade ;
- soit des anomalies progressives allant de l'endomètre oestrogénique persistant à un état glandulo-kystique ;
- soit encore, superposées à ces images, des hyperplasies glandulaires atypiques, parfois même il s'agit d'authentiques épithéliomas.

Il est donc bien établi que l'atteinte utérine peut prendre une allure néoplasique en présence d'un certain nombre de tumeurs de l'ovaire : certaines restent le plus souvent bénignes, ce sont les thécomes, les autres risquent de dégénérer, ce sont les tumeurs de la granulosa. Pourtant thécomes comme les tumeurs de la granulosa possèdent une activité oestrogénique qui ne semble pas étrangère à la dégénérescence de l'endomètre, avec apparition d'un adénocarcinome. Dans un tel cas de ROY CAMILLE, l'histopathologie montre sur le prélèvement utérin deux ordres de lésions :

un foyer de fibromatose nettement individualisé formé de tissu musculaire presque totalement régressif et en voie de sclérose hyaline très marquée ;

une muqueuse utérine presque totalement remplacée par une prolifération tumorale maligne à type d'adénocarcinome de l'endomètre. Cet épithélioma montre un caractère invasif très limité quoiqu'indiscutable. On retrouve quelques foyers tumoraux en plein myomètre sans que ces localisations soient très profondes.

La prolifération tumorale maligne garde partoutle type cylindrique avec tantôt une structure papillaire, tantôt un aspect plus homogène.

Ce type d'adénocarcinome de la muqueuse utérine, nous l'avons trouvé dans notre observation I avec une prolifération identique au niveau de l'ovaire ;
dans notre observation III avec métastases épidermoïdes de l'ovaire ;
dans notre observation IV avec épithélioma ovarien ;
dans notre observation V, avec image ovarienne analogue ;
dans notre observation VI, avec aspect d'adénocarcinome utérin et ovarien ;
dans notre observation II, épithélioma glandulaire, au niveau de l'endocol, épithélioma glandulaire d'origine corporéale ou ovarienne, adéno-acathome de l'ovaire ;
dans notre observation VII enfin la tumeur utérine était beaucoup plus pénétrante, avec effraction du myomètre, embols tumoraux à l'intérieur des lymphatiques de la séreuse, paraissant représenter des métastases d'un micro-carcinome kystique infiltrant et papillaire de l'ovaire.

Cancer ovarien : le plus souvent, l'aspect histologique sera le même qu'au niveau de la muqueuse utérine. Toutefois il n'en est pas toujours ainsi, et l'on peut distinguer trois aspects différents de la tumeur maligne de l'ovaire :

- un hyste malin, d'aspect banal, ou au contraire végétant, adhérent, cerné de greffes péritonéales ;
- un cancer végétant solide, atteignant un volume variable pouvant aller jusqu'à la mandarine, le poind d'adulte, d'aspect malin évident, contractant des adhérences avec les organes de voisinage, cette forme ayant été considérée par FUNCK BRENTANO comme de loin la plus fréquente ;
- une tumeur ovarienne solide, d'aspect bénin, arrondie, dure, mobile, sans signe apparent de malignité et qui pourtant, à l'examen histologique, va présenter un fibro-adénome, une tumeur wolffienne, un thécome, voire même un tératome malin.

La bilatéralité des tumeurs ovariennes en présence d'un cancer utérin n'est pas rare : 80 cas en avaient été retrouvés dans la littérature en 1948. Mais la nature du cancer bilatéral ovarien peut varier avec le côté atteint, tumeur thécale d'un côté, métastase du cancer utérin de l'autre chez la malade des GUERIN et TAILHEFER. De tels faits doivent être pris en considération dans les conceptions pathogéniques, de cancers génitaux à double localisation simultanée.

Les tumeurs ovariennes oestrogéniques sont donc essentiellement des tumeurs de la thèque, et les tumeurs de la granulosa. Or les premières, nous l'avons dit plus haut, sont moins souvent dégénérées que les secondes :
pour le problème de la détermination à la fois utérine et ovarienne de la néoplasie, ce sont donc les tumeurs de la granulosa qui nous intéresseront particulièrement. Certes le problème de la malignité de ces lésions est discuté, car souvent elles se présentent, cliniquement

parlant, comme bénignes, bien encapsulées, à évolution lente, sans métastases, et guérissant définitivement après simple exérèse. Pourtant, dans IO% des cas elles se présentent d'emblée comme des tumeurs malignes, mal limitées, envahissant les tissus et organes voisins, donnant des métastases à distance, et pouvant alors coexister avec un cancer du corps utérin, comme dans le cas de ROY-CAMILLE et SOUDET. Chez cete malade de 57 ans, on voit apparaitre des métroménorragies, traitées d'abord par un traitement hormonal. On décide une hystérectomie totale enlevant des annexes d'aspect banal. Alors qu'un cancer du corps utérin est diagnostiqué à l'examen anatomopathologique, les ovaires sont de taille normale, mais à la coupe l'ovaire gauche contient une tumeur arrondie du volume d'une cerise, homogène, ferme, dont l'apparence est celle d'un corps jaune en activité. Histologiquement, il y a prolifération de cellules toutes identiques, polygonales par tassement, sans aucune anarchie cytologique, en nappes d'étendue plus ou moins grande, mais tendant toujours à circonscrire une pseudocavité contenant un corpuscule hyalin. Il n'y a nulle part d'aspect pseudosarcomateux ; il s'agit d'une tumeur de la granulosa typique, de structure pseudocylindromateuse. Ces folliculomes sont rares, leur fréquence étant selon les auteurs estimée entre I-4 et 20 pour IOO des tumeurs ovariennes, bénignes et malignes. Mais dans le cadre des tumeurs ovariennes à action endocrinienne, elles sont nettement les plus fréquentes. A la période pré-pubertaire, elles provoquent une puberté précoce ; pendant la période d'activité génitale, un syndrome d'hyperfolliculinie ;

après la ménopause, les signes extérieurs d'activité génitale réapparaissent. Leur malignité est estimée par NOVAK à 30 pour 100 des cas, chiffres également retenu par VARANGOT. Mais le fait qui nous intéresse est l'association possible d'une tumeur de la granulosa et d'un cancer du corps utérin que l'on a voulu rattachez à l'hyperfolliculinie. Les cellules granuleuses pauvres en lipides, avasculaires, ne sécrètent pas de folliculine, ce sont les cellules thécales ayant les mêmes caractères que celles de la thèque interne, qui secrètent la folliculine comme dans l'ovaire normal.

VI. Hypothèses pathogéniques.

C'est là certainement l'aspect le plus important de notre problème, coexistence d'un cancer de l'utérus et d'un cancer de l'ovaire, parce que de son interprétation, déjà intéressante sur le plan théorique, dépend la solution pratique de la conduite à tenir.

Dès 1948, FUNCK-BRENTANO envisageait quatre points susceptibles de rendre compte de l'association ; depuis, les observations semblent bien prouver que ces quatre éventualités sont possibles, et illustrées par des cas vérifiés. En outre, il faut ajouter le rôle cancérigène en quelque sorte de la tumeur ovarienne dotée d'activité hormonale et ainsi responsable du cancer du corps utérin.

1) - Dans un premier groupe de faits, il semble possible d'admettre que deux cancers primitifs indépendants se développent l'un dans l'ovaire, l'autre dans l'utérus, simultanément, dans des conditions de coïncidence fortuite. Il existe dans la littérature un nombre assez élevé d'observations dans le titre desquelles on trouve le terme d'apparition simultanée de cancer de l'utérus et de cancer de l'ovaire. Mais il serait sans doute plus exact de parler de découverte simultanée des deux localisations génitales. De plus la nature histologique des deux tumeurs intervient dans

l'interprétation pathogénique de l'association. Si les deux tumeurs sont de même type histologique, on peut toujours admettre la propagation, la constitution de métastases, ovariennes, à partir d'un cancer primitif de l'utérus, utérines, à partir d'un cancer primitif de l'ovaire. Dans un premier groupe de faits, les deux cancers ont des caractères histologiques différents et l'on peut en toute logique admettre qu'ils sont indépendants l'un de l'autre. Dans les observations anciennes, cette notion n'a pas toujours été très nettement établie. Cependant :

dès 1901, BOECKELMANN parle de localisation utérine et ovarienne simultanée d'une tumeur maligne ;

en 1905, DELAUNAY décrit chez une femme un cas de cancer de l'ovaire coïncidant avec un cancer de l'endomètre ;

ALBERTIN en 1906 réserve sa position en établissant des rapports réciproques entre épithéliomas de l'utérus et épithéliomas de l'ovaire ;

Chez la malade de HARTMANN, il y a eu observation simultanée de néoplasme malin dans l'utérus et dans l'ovaire ;

GUYOT en 1923 décrit un néo du corps utérin et des ovaires ;

L'année suivante D'ALLAINES et BERTRAND donnent plus de précisions en décrivant un épithélioma wolffien de l'ovaire et un cancer de la corne utérine. L'ovaire gauche était occupé par une énorme tumeur, histologiquement épithélioma massif développé vraisemblablement aux dépens de vestiges wolffiens. Cette tumeur tenait à l'utérus par le pédicule utéro-ovarien. Quant à la muqueuse utérine, elle présentait une transformation profonde, avec atypies de deux formes : des masses pseudoglandulaires très éosinophiles, des franges prenant l'aspect d'un épithélioma à forme villeuse :

"Il est vraisemblable d'admettre une lésion néoplasique utérine indépendante de la tumeur ovarienne, cancer utérin tout au début, sans envahissement du myomètre, aux mitoses rares, sans monstruosités."
La différence histologique était plus tranchée encore dans lecas de KELLER (1927) où la lésion utérine était un adénocarcinome limité à la muqueuse du corps utérin, l'ovaire était occupé par une kysto-épithélioma germinatif à type papillaire BURCKHARD décrit un exemple de "localisation simultanée du cancer à l'utérus et à l'ovaire". CHENUT pense qu'il s'agit de tumeurs multiples, utéro-ovariennes ; pour THASAURO il coexiste des tumeurs malignes distinctes dans l'ovaire et l'utérus ; VANVERTS lui aussi parle de la coexistence d'un cancer du corps utérin et d'un cancer de l'ovaire. Pour DAYRE (1936) on peut observer le développement simultané de tumeurs primaires et de l'ovaire, et de l'utérus. FERNANDEZ COLMEIRO admet les cancers primitifs multiples génitaux, FUNCK BRENTANO et ROBERT étudient les cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire, et admettent diverses modalités pathogéniques. FLORENTIN et GUILLEMIN observent chez une femme de 59 ans : un épithélioma trabéculo-tissulaire, glanduliforme atypique à éléments dissociés, au niveau de l'endomètre, et un épithélioma cylindrique végétant glanduliforme typique formé de cavités à parois cylindriques stratifiées entourées d'un tissu conjonctif lâche, d'aspect myxoïde : il n'existait donc aucune parenté histologique entre les deux types de tumeurs.
On peut considérer qu'il s'agit là de deux cancers différents, indépendants, occupant deux étages de l'arbre génital.

RYDEN en I952 observe chez la même malade un cancer de l'ovaire et un cancer du corps utérin ; deux ans plus tard HECHTLUCARI fait la même constatation ; plus récemment, en I960, ROUX et collaborateurs décrivent chez une jeune fille une tumeur maligne de l'ovaire révélatrice d'un cancer total du corps de l'utérus.

Mais à partir de I94I, avec les progrès de l'hormonologie et de l'histologie, nombreux ont été les cas de tumeurs ovariennes fonctionnelles, développées à partir de la thèque ou de la granulosa, dont la malagnité n'est pas toujours établie, mais qui coexistent avec un cancer de l'endomètre. Il semble plausible de grouper ces cas sous un chef pathogénique commun, que nous étudierons plus loin.

Toutefois, des cas illustrant la simultanéité des deux tumeurs histologiquement différents continuent à être publiés.

Sur II3 cancers utéro-ovariens traités à la Mayo Clinic entre I929 et I940, LYNCH et DOCKERTY relèvent cinq fois des tumeurs de type histologique différent, ce qui permet de penser à une coïncidence des deux cancers, celle-ci étant chiffrée par INGRAHAM à IO% des cas de tumeurs ovariennes de la granulosa et de tumeurs utérines. Nous verrons cependant que la nature fonctionnelle de la lésion ovarienne permet une autre interprétation.

Chez la malade de MASSON et GREG un fibro-sarcome de l'ovaire s'associait à un épithélioma du fond utérin. Pour FUNCK BRENTANO, on n'est guère autorisé à conclure à une coïncidence fortuite de la double localisation néoplasique, étant donné les interactions utéro-ovariennes étroites et constantes. Il est honnête de

reconnaitre que la distinction entre double tumeur primitive et tumeur primaire avec métastases secondaires, que le premier atteint soit l'utérus, ou l'ovaire, reste souvent difficile. Selon OFFUT, qui se base sur I.I36 cas de cancer double, la similitude des cellules carcinomateuses dans des tissus très analogues sur le plan embryologique rend habituellement impossible la distinction : quel est le cancer primitif, quel est le secondaire, ou s'agit-il de deux cancers primitifs indépendants ?
Même s'il s'agit de deux tumeurs malignes histologiquement différentes, l'indépendance ne peut être affirmée, car une métastase peut fort bien donner une image différente de celle de la lésion primitive. Chez une malade de MASSABUAU et ETIENNE, le cancer utérin était un épithélioma cylindrique formant en certains points de véritables tubes glandulaires, ailleurs des microkystes de formations papillaires intra-kystiques ; le cancer ovarien présentait d'une part des images identiques à celles de l'épithélioma utérin, d'autre part des aspects de cancer à cellules claires ; enfin des passages progressifs du cancer cylindrique au cancer ovarien ont pu être trouvés lors d'un examen histologique minutieux.
Les métaplasies histologiques toujours possibles, s'opposent à l'affirmation de l'indépendance de deux cancers à développement simultané.

Deux cancers, l'un utérin, l'autre ovarien, de même type histologique, ne sont pas pour autant forcément indépendants et coïncidants. Dans la plupart des cas, il semble bien que la tumeur ovarienne,

folliculino-sécrétante, fasse le lit de l'épithélioma utérin, comme nous le verrons plus loin, la malade de GUERIN, GUERIN et TAILHEFER, âgée de 69 ans, présentait un épithélioma peu atypique de l'endomètre sans pénétration du myomètre, et au niveau d'un ovaire, une tumeur thécale, au niveau de l'autre une métastase de l'épithélioma utérin. Il est logique d'admettre ici que la tumeur thécale de l'ovaire a été primitive, l'épithélioma utérin se développant sur une muqueuse préparée par l'influence de la tumeur thécale, et enfin, dans un troisième temps, la métastase ovarienne du cancer endo-utérin s'est constituée. Pourtant la découverte per-opératoire des trois lésions, leur confirmation anatomo-pathologique, ont été simultanées.

1) - A ces cancers primitifs doubles, il faut opposer les cancers doubles secondaires, paraissant d'ailleurs exceptionnels : ce serait une forme ovaro-utérine de la tumeur de KRUKENBERG, elle-même secondaire à un troisième cancer, primitif celui-ci là, souvent gastrique.

2) - En réalité, il semble bien qu'il y ait, dans la grande majorité des cas, un cancer primitif, ovarien, ou utérin, et un cancer secondaire, utérin ou ovarien. Mais le problème à résoudre est alors double :
- définir lequel des deux cancers est primitif, lequel est secondaire ;
- définir le mode de propagation d'une lésion à l'autre, par voie canaliculaire, sanguine, lymphatique ; donc préciser le sens de cette propagation ce qui résoudra la première proposition. Si nous consultons la littérature déjà ancienne, nous voyons que les avis ont longtemps été partagés : cancer ovarien primitif pour

PFANNENSTIEL, FRANKL, SCHAEFFER, KUSTNER qui en cite 20 cas, ZANARDI GROSSE décrit un néoplasme des ovaires avec métastase utérine chez une femme traitée antérieurement par radiothérapie ; KLOPPER dans sa thèse décrit une extension de cancer ovarien à l'utérus. ADESSI examine la muqueuse utérine chez les femmes porteuses de cancer de l'ovaire, et y trouve tous les aspects allant jusqu'à la malignité certaine. ROCHET et collaborateurs constatent la généralisation cervico-utérine d'une tumeur de l'ovaire ; CROIZAT, une propagation à l'utérus d'un cancer de l'ovaire ; dans le cas de SERMENT une métastase utérine provenait d'une tumeur maligne de l'ovaire. C'est à la suite d'une ovariectomie double pour tumeurs malignes que CIANFRANI a constaté chez sa malade l'apparition d'un cancer de l'endomètre. En somme, dans ces doubles localisations, le siège initialement ovarien parait beaucoup plus rare que le siège primitivement utérin.

Cancer ovarien primitif, cancer utérin métastatique. Il semble bien que d'une façon générale les cancers secondaires de l'utérus soient rares, quelque soit le siège de la tumeur primitive, génitale ou extra-génitale. Mais ici la lésion primitive est proche, c'est au niveau de l'ovaire qu'elle siège. Selon les statistiques établies, un cancer ovarien donne une métastase contrôlatérale, ovarienne, dans 25% des cas, une métastase tubaire dans 5% des cas, une métastase endométriale dans IO% des cas. La voie d'invasion, que nous verrons en détail pour l'éventualité la plus fréquente, cancer utérin primitif, métastase ovarienne, est la même dans les deux hypothèses, en direction inverse toutefois : voie tubaire, sens de l'ovule, voie lymphatique, ou propagation de proche en proche.

La voie lymphatique rétrograde a pu être établie dans quelques observations ; les métastases occupent alors les couches les plus externes du myomètre. Ces métastases utérines sont parfois macroscopiquement apparentes, mais le plus souvent ce n'est qu'à l'examen histopathologique qu'elles sont décelables, toujours au niveau de la muqueuse utérine, rarement dans le myomètre.
Cancer utérin primitif, cancer ovarien secondaire : le sens de cette propagation est d'autant plus plausible dans la plupart des cas, que le cancer de l'utérus est beaucoup plus fréquent que le cancer de l'ovaire.
Pour parler de métastase avec certitude, on voudrait évidemment constater une identité histopathologique entre les deux tumeurs, selon MOULONGUET-DOLERIS, on va trouver, le plus souvent, une structure identique au niveau de l'utérus comme au niveau de l'ovaire, structure pavimenteuse, ou cylindrique. JAYLE et PAPIN, dès 1904, décrivaient une dégénérescence des ovaires en cas de cancer de l'utérus ; dans le cas de DELORE, publié en 1909, il s'agissait d'un cancer du corps utérin avec généralisation ovarienne gauche, MENETRIER et Mme BERTRAND FONTAINE constatent chez leur malade (1924) une propagation aux ovaires, d'un épithélioma pavimenteux du col ; dans le cas de SAMPSON (1934) un carcinome tubo-ovarien était secondaire à un épithélioma utérin ; selon BARNS, il peut y avoir invasion néoplasique précoce des ovaires dans le cancer du corps de l'utérus. Chez la malade de HENRI et PICARD, un chorio-carcinome utérin avec provoqué une métastase annexielle chez une I pare de 21 ans ; l'accouchement à six mois et demi avait été suivi d'hémorragie du post-partum nécessitant

un curetage. Les métrorragies se poursuivant, une tumeur étant constatée, on procède alors à une hystérectomie : l'utérus est trouvé porteur d'un chorio-épithélioma, un ovaire est le siège de métastases malignes. La chirurgie complétée de cobalthérapie a assuré une guérison confirmée à cinq ans, faisant conclure à des échanges hôte-tumeur favorables.

Partant de I5 observations, BENOIT, GAUTUER et FESTY-DONTRELEAU pensent que les cancers considérés comme simultanés, de siège à la fois ovarien et utérin, sont en fait des métastases ovariennes des adénocarcinomes de l'endomètre. L'histopathologie morphologique n'a pas apporté d'éléments utilisables susceptibles de préciser le mécanisme pathogénique de ces associations tumorales, BENOIT et collaborateurs se sont tournés vers l'histochimie et l'étude du glycogène, les deux tiers des adénocarcinomes endométriaux étant selon ATKINSON glycogéno-sécrétants ; la logique voudrait que les deux tiers des métastases ovariennes soient, elles aussi, glycogéno-sécrétantes, si vraiment la tumeur primitive est endométriale.

Les résultats de ces recherches ont été les suivants : deux adénocarcinomes s'étaient développés sur une endométriose à la fois utérine et ovarienne, avec dans l'un de ces deux cas des tumeurs glycogéno-sécrétantes. Il s'agit chez ces deux malades non pas de métastases, mais de tumeurs malignes simultanées ;

par contre dans les I3 autres cas, l'aspect histologique morphologique du carcinome ovarien était très voisin de l'aspect du carcinome endométrial : cela dans 9 cas sur I3, différenciation papillaire et glandulaire prédominante (quatre cas étaient partiellement différenciés).

BENOIT est donc persuadé que dans ses I3 cas, il s'agissait bien d'une métastase ovarienne, uni ou bilatérale, coexistant avec un carcinome endométrial primitif. Sans aller jusqu'à parler d'un pourcentage de IOO pour IOO, l'auteur utilise ses constatations pour contester le pourcentage moyen de I3,5% habituellement avancé dans la littérature pour exprimer la fréquence des métastases utérines concomittantes d'un carcinome ovarien - dont la nature primitive n'a d'ailleurs jamais été prouvée par l'histochimie. Les faits rapportés par BENOIT incitent à penser que dans la grande majorité des cas, la tumeur primitive siège à l'endomètre.

Une observation quasi-expérimentale de DELANNOY, LAGACHE et GAUTHIER démontre bien la possibilité d'une métastase ovarienne sans doute méconnue lors de l'hystérectomie pour sarcome de l'utérus, puisqu'un sarcome ovarien est apparu - ou mieux dit, a été constaté - onze ans après la première intervention.

Dans sa thèse (Paris I958) HIDDEN a lui aussi envisagé toutes les modalités pathogéniques des épithéliomas métastatiques de l'ovaire.

Que la tumeur primitive soit de siège ovarien ou qu'elle affecte une localisation utérine, on peut admettre que les voies de propagation sont les mêmes, mais que le sens en est inverse. Ce que FUNCK-BRENTANO exposait avec tant de précision il y a bientôt vingt années, a été repris par les auteurs qui ont, depuis, observé des faits analogues : migration des cellules néoplasiques par voie tubaire, par voie lymphatique, par voie sanguine, par envahissement de proche en proche.

La voie tubaire semble à priori plausible, encore qu'elle ait été niée par certains auteurs, NOVAK en particulier. Par contre, la coupe histologique de la pièce opératoire a pu à plusieurs reprises démontrer la réalité de cette propagation tubaire : des cellules cancéreuses ont été vues dans la trompe, soit libres, en cours de migration, soit greffées. Il existe d'ailleurs des étapes initiales dans lesquelles on constate la tumeur utérine et l'atteinte tubaire, l'ovaire restant encore indemne : éventualité dont la fréquence est estimée à 3,2% pour LYNCH et DOCKERTY qui fixent par ailleurs à 2,5% la fréquence des lésions tubo-ovariennes secondaires à un cancer de l'endomètre. Ces auteurs ont pu établir que sur 30 cancers utéro-ovariens, la métastase s'était constituée par voie tubaire dans 11 cas. Des cellules néoplasiques endo-tubaires, libres, ont été vues par OFFUT dans trois des cinq cancers ovariens secondaires étudiés. SAMPSON a saisi, sur 20 cas, une invasion cancéreuse de la trompe par l'ostium uterinum dans six cas, une trompe saine contenant des boyaux cancéreux dans quatre cas. Sur dix neuf métastases ovariennes, cinq présentaient un envahissement néoplasique de la lumière tubaire chez les malades de NORRIS. Le péristaltisme tubaire rend tout à fait plausible cette voie de propagation : RUBIN et BENEDICK ont établi au niveau de l'ampoule tubaire un mouvement général vermiculaire, par contraction des fibres musculaires longitudinales, un mouvement péristaltique lent, irrégulier, allant de l'utérus en direction du pavillon, un mouvement péristaltique lent et régulier se rendant du pavillon vers la cavité tubaire, le rythme étant de cinq à neuf ondes par minute. Selon que le point d'excitation est

ovarien, ou tubaire, les mouvements péristaltiques se font dans un sens ou dans l'autre, comme l'a montré in vitro FLOSKAMP. Ces deux sens opposés sont d'ailleurs empruntés par le spermatozoïde et par l'ovule. Aux constatations microscopiques de cellules cancéreuses migrant dans la lumière tubaire, s'ajoutent donc des réalités physiologiques justifiant ce type de propagation néoplasique, de l'endomètre à l'ovaire, de l'ovaire à l'endomètre : ce qui est conforme aux observations anatomocliniques de cancer utérin primitif avec métastase ovarienne, de cancer ovarien primitif avec métastase utérine. On peut fort bien admettre en outre que la présence de la lésion néoplasique suffise pour déclencher des mouvements péristaltiques favorisant la migration des cellules cancéreuses, en particulier s'il y a eu manoeuvres intra-utérines, examens, règles, cela d'autant plus qu'il n'est pas rare que le cancer utérin siège dans la corne, au voisinage de l'orifice tubo-ovarien. Une fois la lumière tubaire atteinte, les cellules néoplasiques peuvent s'y greffer, ou poursuivre leur progression jusqu'à l'ovaire : d'où l'intérêt en cours d'interventions utérines, de ligaturer les trompes. Par voie tubaire, par conséquent on peut constater soit un carcinome utéro-tubaire, si les éléments néoplasiques s'implantent dans la trompe ;
soit un carcinome utéro-ovarien si les cellules malignes ont traversé la lumière tubaire, sont venues envahir l'ovaire ;
soit un carcinome utéro-ovarien par un double mécanisme, certaines cellules restant greffées dans la trompe, d'autres migrant vers l'ovaire ;

soit même un cancer pelvien secondaire, telle l'observation de BONNET, les cellules néoplasiques ayant traversé la trompe sans s'y fixer, puis tombant dans la cavité péritonéale, la trompe étant demeurée saine, comme l'ont constaté SAMPSON, WALLIS.

La voie lymphatique est un des moyens pris en cancérologie pour la propagation de cellules néoplasiques. Pourtant le corps utérin n'est pas richement irrigué par les lymphatiques, les réseaux de la muqueuse, de la musculeuse et de la séreuse forment un réticulum dense péri-utérin, dans la couche sous-séreuse, puis constituent un groupe de lymphatique accessoire, qui suit le ligament rond, l'autre groupe étant principal, suivant les vaisseaux utéro-ovariens, se confondant avec le réseau lymphatique ovarien, et aboutissant aux ganglions lombaires. La propagation lymphatique est donc possible, et cela dans les deux sens.

En clinique, l'affirmation de la propagation par voie lymphatique exige un certain nombre d'éléments, bilatéralité des métastases ovariennes, présence d'ilots néoplasiques intra-ovariens, alors que la surface de l'organe demeure intacte ; cette exigence, NOVAK dit l'avoir retrouvée six fois sur sept cancer de l'ovaire avec cancer utérin primitif ; MOBIUS l'établit deux fois sur onze, SAMPSON, deux fois sur vingt seulement, alors que FUNCK-BRENTANO en apporte un exemple indéniable, que BARNS, COSBIE, pensent que la voie lymphatique est le mode de loin le plus fréquent de la constitution métastatique, et cela, dans les deux sens ; car si le courant lymphatique s'établit normalement de l'utérus vers l'ovaire, tout blocage de relais permet le sens inverse, ovaire vers utérus.

La voie sanguine est plus difficile à démontrer, et NOVAK va jusqu'à la nier, alors que SAMPSON la retient dans huit cas sur vingt, parce que les éléments néoplasiques avaient envahi les sinus utérins, et incrimine la radiothérapie qui précisément ouvre des sinus veineux de l'utérus et favorise la métastatisation - sans parler de l'inefficacité de la curiethérapie, selon lui, au niveau des cancers tant utérin qu'ovarien. L'envahissement de proche en proche est un fait vérifié : le cancer utérin envahit la trompe, puis l'ovaire, voire le ligament large, le paramètre. Ce mode de propagation réalise les cancers massifs utéro-tubo-ovariens, heureusement rares.

Ces modalités pathogéniques selon lesquels l'utérus peut être envahi à partir d'un cancer ovarien, l'ovaire à partir d'un cancer utérin, ne se fondent que sur des facteurs mécaniques purs. Avec les acquisitions toujours plus poussées dans le domaine de l'histopathologie et de l'hormonologie, une place croissante a été faite aux cancers utérins associés à une tumeur ovarienne sécrétante, de la thèque ou de la granulosa. Nous avons vu que ce type de tumeur pouvait être soit bénin, soit malin, encore que la distinction histopathologique soit difficile. En ce qui concerne plus particulièrement l'association thécome-adénocarcinome utérin, depuis l'observation de MAYER on comprend mieux, le rôle cancérigène des oestrogènes sécrétés par la tumeur ovarienne. Chez la malade de cet auteur en effet, une activité oestrogène était apparente cliniquement, avant toute intervention, sur les frottis vaginaux

riches en cellules caryopycnotiques et à acidophilie pratiquement totale, constatations inhabituelles chez une femme de 62 ans ménopausée depuis six ans, mais considérées comme constantes chez les malades porteuses d'adénocarcinome utérin. Il faut d'ailleurs signaler que l'aspect de la desquamation vaginale diffère de celui d'une poussée d'hyperoestrogénie chez une ménopausée. L'absence de cellules du type intermédiaire fait davantage retenir une involution post-ménopausique accusée sur laquelle se surajoute une action oestrogéne intense et forfuite. A la suite de l'intervention, qui a permis l'exérèse d'un utérus adénccarcinomateux et d'un thécome de l'ovaire droit, tout était redevenu normal : la tumeur ovarienne, par son aspect histologique, par son action hormonale, pouvait être considérée comme sécrétant des oestrogènes. Ceux-ci provoquent sur la mumueuse utérine comme sur l'ovaire une hyperplasie bénigne certaine. Quant au rôle cancérigène de ces tumeurs ovariennes sécrétantes, il est moins facile à démontrer, si ce n'est par les observations anatomocliniques nullement exceptionnelles. Pour certains auteurs, l'hyperplasie glandulo-kystique représente le trait d'union entre l'action folliculinique hyperplasiante et la dégénérescence maligne, comme le prouvent des observations histologiques établissant la possible coexistence d'un adénocarcinome et d'une hyperplasie glandulokystique, au niveau de l'utérus. Mais ces faits peuvent se transposer à l'ovaire, où l'on a vu coexister une hyperplasie du stroma glandulaire et un adénocarcinome ; ces deux processus relevant de la même cause, une hyperoestrogénie post-ménopausique, dont le point de départ est l'adénocarcinome primitif de l'utérus. Chez 84 pour IOO

des femmes présentant un cancer du corps utérin après la ménopause, WOLLHERTIG et SMITH ont observé une hyperplasie du stroma ovarien. Tous les auteurs, dont VARANGOT, RANDAL, s'accordent à reconnaitre la constante d'une activité oestrogénique sur les frottis vaginaux de femmes ménopausées atteintes de cancer de l'utérus, encore que pour VARANGOT de telles images ne doivent pas nécessairement faire conclure à un cancer du corps utérin. Selon SCHRODER même, les adénocarcinomes utérins ne sont pas plus fréquents chez les femmes présentant une hyperplasie glandulo-kystique que chez les femmes n'ayant pas eu cet état hyperplasique, d'autant plus que la tumeur maligne de l'utérus peut avoir précédé l'hyperplasie, et qu'une telle hyperplasie de la muqueuse utérine ne s'accompagne pas obligatoirement d'hyperfolliculinie. Il faut d'ailleurs distinguer selon que le cancer ovarien est ou non sécrétant, une pathogénie différente du cancer de l'utérus. En faisant intervenir un facteur génétique favorisant, NOVAK, MAYER ne donnent à l'hyperoestrogénie une action cancérigène que si elle s'éxerce sur une muqueuse prédisposée. Cette conclusion prudente reflète toutes nos ignorances en matière de cancérologie, mais a cependant d'utiles incidences pratiques, comme nous allons le voir ...

VII. Diagnostic.

Ayant vu plus haut en détail les caractères cliniques et histopathologiques des cancers frappant simultanément l'endomètre et l'ovaire, il y a peu à ajouter au diagnostic. Le signe d'alerte est évidemment les métrorragies chez une femme ménopausée. Les examens cliniques, paracliniques, hormonaux, cytologiques, orientent utilement le diagnostic pour lequel l'hystérographie est souvent considérée comme inutile sinon dangereuse. Certains vont même jusqu'à considérer le curetage biopsie comme nocif. Au moment de l'intervention, le chirurgien a déjà de fortes présomptions de ce qu'il va trouver chez une femme ménopausée, métrorragique, dont l'utérus est gros, mou, qui est porteuse d'une tumeur ovarienne entourée d'une lame liquidienne.

A l'ouverture, les lésions tumorales sont souvent évidentes, mais pourtant non rares sont les cas dans lesquels macroscopiquement parlant, l'utérus, les ovaires, paraissent normaux. La parole est à l'anatomopathologie, qui doit être systématique et très détaillée. Et c'est pourquoi de plus en plus l'hystérectomie totale avec annexectomie semble s'imposer, la supression des gonades chez une femme âgée étant le meilleur moyen etde vérifier la présence, ou l'absence, de tumeur maligne ovarienne, et de la supprimer.

VIII. Traitement.

Il y a bien des décennies que le traitement d'un cancer de l'utérus, ou de l'ovaire, est chirurgical, dans la mesure où il intervient assez précocement pour pouvoir être radical. A fortiori en cas de cancers doubles, l'exérèse est la seule chance de guérison pour les années qui viennent.

L'intérêt d'une meilleure connaissance de cette double localisation, utéro-ovarienne, que les deux cancers soient simultanés et indépendants, que l'un se soit constitué primitivement et que le second soit rerpésenté par des métastases, l'intérêt disons-nous est précisément la technique chirurgicale admise pratiquement par tous les auteurs : hystérectomie totale et castration bilatérale, que la tumeur identifiée soit seulement utérine, ou seulement ovarienne. Pourtant si cette intervention radicale n'offre pas de discussion lorsque le cancer reconnu est utérin, et la propagation à l'ovaire, toujours menaçante, certains auteurs font des réserves lorsqu'il s'agit en cas de cancer ovarien reconnu de procéder à une hystérectomie totale systématique. Cependant dès I925 avec TIXIER et POLLOSSON, en I938 avec HEBRARD, on trouve déjà formulée l'attitude actuelle : l'hystérectomie permet d'enlever avec la tumeur ovarienne une lésion utérine possible, vérifiée dans 36%

des cas de TIXIER, sous forme de cancer de l'endomètrite, de fibrome ou d'hyperplasie de la muqueuse. De plus en enlevant l'utérus en premier on accède plus aisément à la tumeur ovarienne souvent adhérente et pronfondément située dans le petit bassin.
A la voie vaginale impraticable, on a recours à l'hystérectomie totale, plus sûre, en particulier en cas d'envahissement du col. L'hystérectomie subtotale (basse) n'aurait d'indications que dans la mesure où l'on serait certain de l'intégrité des ovaires : ce qui n'est possible qu'après exérèse et examen histopathologique de la pièce opératoire.

Dès 1948 FUNCK BRENTANO affirmait avec force la nécessité dans le cancer du corps utérin, d'enlever systématiquement les deux annexes avec la totalité de l'utérus ;
et dans le cancer de l'ovaire, la nécessité d'une hystérectomie totale de principe sans conservation annexielle. L'hésitation n'est plus possible, après ce que l'on sait d'une atteinte souvent inapparente dans l'ovaire en cas de carcinome utérin, de 'l'endomètre en cas de cancer du corps utérin.

Tant que la radiothérapie n'a disposé que du radium, elle a été à juste titre considérée comme inopérante, et même dangereuse, en favorisant la propagation du processus néoplasique par les lymphatiques devenus plus perméables sous l'effet du rayonnement. Par contre la cobalthérapie complémentaire de la chirurgie semble renforcer les résultats, éviter, limiter, ou retarder les récidives et les extensions. Nous l'avons utilisée dans nos observations I - 3.000 rads par champ sous 200 kV avec une survie de deux ans.

II : 6.000 rad tumeur par paramètre en dix semaines ;
III : 5.000 rad par plan,
V et VII également.

Une chimiothérapie cytostatique, enfin par endoxan par voie d'abord intra-veineuse, puis par voie buccale, a été utilisée dans notre cas III, par voie intrapéritonéale dans notre cas II, dans les cas IV et VI. Il est évident que malgré l'hystérectomie avec annexectomie, chimiothérapie et cobalthérapie, le pronostic de ces cancers doubles reste sombre. Mais si l'on admet que dans un nombre important des cas il s'agit d'une tumeur maligne opérée déjà au stade des métastases, on comprend alors que cette diffusion soit un facteur supplémentaire de gravité.

Tout le problème reste donc centré, comme dans tous les domaines de la cancérologie, sur un dépistage précoce, possible en cas de tumeur utérine maligne par une surveillance cytologique préventive que tous réclament et que peu de malades appliquent, et également peut-être en cas de tumeur ovarienne, devant ces métrorragies post-ménopausiques. Les observations ne sont pas rares qui montrent que ces hémorragies se répétaient depuis des mois, voire des années, lorsque la malade a consulté et a été opérée. Ce temps perdu a évidemment permis l'extension du processus néoplasique, de l'utérus à l'ovaire, ou inversement, rendant moins efficaces tous les efforts de la chirurgie, de la chimiothérapie et de la cobalthérapie.

IX. Conclusions.

I. Le fait qu'en l'espace de dix années, sept cas de cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire aient pu être observés, dans des conditions pratiquement identiques, confirme bien la notion actuelle selon laquelle de telles associations ne sont pas rares. Tout au plus peut-on penser qu'elles sont parfois méconnues. Pourtant, elles offrent un intérêt à la fois dogmatique et pratique.

II. Diverses théories ont été émises sur la pathogénie de cette double localisation cancéreuse ; en fait, cette pathogénie n'est pas univoque, et diverses éventualités sont possibles:
deux cancers indépendants, l'un ovarien, l'autre utérin, peuvent se développer simultanément, de même nature histologique ou de nature différente ;
un cancer primitif de l'endomètre peut donner une métastase ovarienne, et inversement un cancer primitif de l'ovaire peut donner une métastase endométriale ;
il n'est pas exclu enfin qu'une tumeur ovarienne sécrétante, créant une hyperoestrogénie, agisse sur la muqueuse utérine, y détermine une hyperplasie simple, puis glandulokystique et finalement maligne.

III. Pour ne pas méconnaitre un tel diagnostic, il faut tenir compte d'une symptomatologie souvent typique, sous forme de métrorragies chez une femme ménopausée ; des résultats de l'examen clinique et cytologique. Lors de l'intervention, les tumeurs ne sont pas toujours macroscopiquement apparentes. Pourtant, il est de plus en plus unanimement admis qu'une hystérectomie totale avec annexectomie s'impose, d'autant plus qu'elle est sans inconvénients chez des malades âgées.

IV. A la chirurgie radicale, nous devons ajouter les armes thérapeutiques dont nous disposons actuellement : chimiothérapie cytostatique, sous forme en particulier d'endoxan, par voie intra-veineuse, intra-péritoale, buccale, cobalthérapie enfin. Le pronostic de ces cancers ovariens et utérins simultanés reste sombre dans de nombreux cas, ce qui s'explique aisément puisque le plus souvent on se trouve devant une tumeur maligne primitive déjà suffisamment ancienne pour avoir déterminé une métastase. Tout le problème est donc centré sur un dépistage aussi précoce que possible du cancer ; lorsqu'il est utérin, les moyens en sont simples et permettraient de réaliser une véritable prophylaxie anticancéreuse ; lrosqu'il est ovarien, ses manifestation hémorragiques doivent donner l'alerte.

Trop souvent encore la malade n'est opérée qu'après des mois ou même des années marqués de métrorragies pourtant significatives chez une femme ménopausée.

Vu le Doyen Fournier

Vu le Président de thèse
P. MORIN

VU et Permis d'imprimer
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS
R. MALLET

Bibliographie.

ADESSI — La muqueuse utérine dans les tumeurs de l'ovaire Rivista Ital. di Gin. fév. I93I I2 p. I-IO

ALBERTIN JAMBON — Rapport réciproque des épithéliomas de l'utérus et de l'ovaire Revue Gyn. Chir. Abd. I906 IO p. 97I-978

D'ALLAINES G. BERTRAND M. — Epithélioma wolffien de l'ovaire et cancer de la corne utérine Gyn. Obst. I924 9 p. 433-439

ANDREWS C.J. NICHOLLS R.B. — Cancer of ovary coexisting with cancer of utérine fundus Am. Journ. Obst. Gyn. Janv.I948 53 p.75-77

BARNS F.H.H. — Early invasion of ovaries in uterine body carcinoma Jour. Obst.Gyn.Brit.Emp.Aout I94I 48p.443/449

BENOIT M. GAUTIER P. FESTY-DOUTRELEAU Melle — Les métastases ovariennes des adénocarcinomes de l'endomètre ou soit disant "cancers simultanés" de l'ovaire et de l'utérus. Etude histochimique et clinique à propos de I5 Observations. Bull.Féd.Soc.Gyn.Obst. I963 I5 p. 322-326

BOECKELMANN — La localisation simultanée du cancer à l'utérus et aux ovaires Thèse de Leipzig I90I

BROCQ P. FEYEL P. — Trois observations de tumeurs de la thèque interne dont une accompagnée d'un adénocarcinome du corps de l'utérus Gyn. Obst.I947 46 n° 6

BURCKHARD W. — La localisation simultanée du cancer à l'utérus et à l'ovaire Ztschr.Geburtsh.Gyn. I924 87 p. 350-355

CAMPBELLE J.S. MAGNER D. FOURNIER P. — Uterine and ovarian adenocarcinomas associated with primary neoplasms or occurring after them cancer juill aout I96I I4 p. 8I7-826

CHAMSI B. — La tumeur de la thèque interne de l'ovaire. Rapport de trois cas dont un accompagné d'un adénocarcinome du corps de l'utérus Gyn.Obst.I947 46 p. 655-665

CHENUT BONNARD — Tumeurs malignes de l'utérus et del'ovaire Jour. Méd.Bordeaux I927 I04 p;67I-677

CIAFRANI T. — Endometrial carcinoma following bilateral ovariectomy Am.Journ.Obst.Gyn.Janv. I955 69 p. 64-72

CORBET R.M. TOD W.H. — Endometrial carcinoma associated with feminizing tumors of the ovary. Report of two cases. Jour.Obst.Gyn.Brit.Emp. Juin I952 59 p.368-37I

CROIZAT P. MONTHUS M. COLSON P. — Propagation à l'utérus d'un cancer de l'ovaire Lyon Méd. I935 I56 p. 249-255

DELAUNAY G. — Cancer de l'ovaire et cancer de l'utérus Presse Mad. I7 Mai I905 A propos d'un cas de tumeur de l'ovaire coïncidant avec un cancer de l'endomètre Sec.Anat. I2 Mai I905

DELANNOY M. LAGACHE G. GAUTHIER P. — Sarcome de l'ovaire restant onze ans après hystérectomie pour sarcome de l'utérus Ann.Anat.Path. Janv I936 p; I26-I27 Gyn.Obst.I948 47 p. IIOO-IIII

DAYRE M. — Sur le développement simultané des tumeurs primaires de l'ovaire et de l'utérus thèse de Toulouse I936

DELORE P. ALAMARTINE — Cancerdu corps utérin avec généralisation dans l'ovaire gauche Soc.Sc.Méd. Lyon 27 Janv I909

DOCKERTY M.B MUSSEY E. — Malignant uterine lesions associated with oestrogen-secreting tumors of the ovary Am.Journ.Cbst.Gyn. janv.I95I 6I p. I47-I58

FARAH A. — Problèmes posés par l'association d'une endométriose dégénérée et d'un cancer multiple utéro-ovarien A propos de trois observations Ann.Chir. (suppl.Sem.Hôp.Paris) déc.I969 23 p. I365-I369

FERNANDEZ-COLMEIRO I.M. Les cancers primitifs multiples de l'utérus et autres organes
Bull.Assoc.Fr.Etudes Cancer I946 33 p. I6-35

FLORENTIN P.
GUILLEMIN A. Tumeurs doubles utéro-ovariennes
Gyn.Obst. I948 47 p.I228

FRACHTMAN G.K. Granulosa Cell tumour coexisting with an endometrial carcinoma
Am.Journ.Obst.Gyn. avril I96I 8I p.779-78I

FUNCK BRENTANO P. Les cancers simultanés de l'utérus et
ROBERT H. de l'ovaire
Gyn.Obst. I948 47 p. 5-26

GROSSE H. Néoplasme des ovaires avec métastase utérine chez une femme traitée antérieurement par les rayons X
Revue Fr.Gyn.Obst. I923 I3 p. I25-I3I

GUERIN P.
GUERIN M.
TAILHEFERT A. Tumeur thécale d'un ovaire associée à un épithélioma du corps utérin avec métastases dans l'autre ovaire.
Bull.Assoc.Fr.Etudes Cancer I946 33 p.36-47

GUYOT P.
JEANNENEY P. Néo du corps utérin et des ovaires
Revue Gyn.Obst. I923 p.63-66

HARTMANN G.
de JONG Néoplasme malin observé simultanément dans l'utérus et dans l'ovaire
Ann.Gyn.Obst. I9I9 fasc.4 p. 28I-286

HECHT-LUCARI G. Cancer de l'utérus et de l'ovaire (considérations cliniques)
Clin.Obstet.gin.Juin I954 56 p. I48-I68

HENRY E.
PICARD D.
SPITALIER J.M.
AYME Y. Choriocarcinom utérin avec métastase annexielle. Radiochirurgie, guérison de plus de cinq ans
Bull.Féd.Soc.Gyn.Obst. I966 I8 p.293-296

HIDDEN G. Contribution à l'étude des épithéliomas métastatiques de l'ovaire
Thèse de Paris I958

INGRAHAM G.B.
BLACK W.E
RUTLEDGE E.D.
The relationship of granulosa celle tumors of the ovary to endometrial carcinoma
Am.Journ.Obst.Gyn. I944 48 p. 760-773
49 p. 54I-550

ISRAEL S.L.
HELSEL E.V.
HAUSMAN D.H.
Cancer secondaire de l'ovaire.
Encycl. Méd. Chir.

INGRAM J.M. Jr
NOVAK E.
Endometrial carcinoma associated with feminizing ovary tumors
Am.JourN.Obst.Gyn. avril I95I 6I p.774-789

JAYLE
PAPIN
De la dégénérescence des ovaires dans le cancer de l'utérus.
Revue Gyn.Chir.Abdominale I904 8 p.939-944

JOPP H.
Apparition simultanée de tumeur de Brenner et de cancer du corps utérin ; et rapports entre tumeurs de Brenner et tumeurs ovariennes féminisantes
Arch.Für Gynäk I965 200 p. 44I-45I

KELLER
Cancer primitif de l'utérus et cancer primitif de l'ovaire
Bull.Mén.Soc.Gyn.Obst. I927 N°I p. 83-88

KHANNA S.D.
SETH H.N.
BANERJEE A.
Thecal cell tumor of the ovary with endometrial carcinoma
Am.Journ.Obst.Gyn I5 Fev.I964 88 p.552-553

KLOPPER
Extension d'un cancer ovarien à l'utérus
Thèse de Marburg I927

KOLLER O.
Thecal and granulosa cell tumors and genital carcinoma
Acta Obst.Gyn.Scand. I966 45 p. II4-I20

LAFFARGUE P.
LUSCAM P.
LAVERGNE P.
Hyperplasie fonctionnelle du stroma ovarien, thécome et cancer de l'endomètre
Bull. Assoc.Fr.CAncérologie I952 39 p.290-305

MAYER M.
Association d'un thécome et d'un adénocarcinome utérin
Gyn.Obst. I955 54 P.452-463

MENETRIER
BERTRAND-FONTAINE Mme
Propagation aux ovaires d'un épithélioma - pavimenteux du col
Bull. Assoc.Fr.Etudes Cancer Avril I924 I3 n° 4

MOUSSEAU F.
KERNEIS J.P. Trois cas de cancers simultanés de l'utérus et de l'ovaire
Mém.Acad.Chir. I6/23 Nov.I949 75 p. 747-750

MOULONGUET-DOLERIS - Les métrorragies après la ménopause causées par les tumeurs et les kystes de l'ovaire
Gyn.Obst. I924 9 p. 493-5I4
- - I930 I5 p. 342-350
Mém. Acad. Chir. I936 p. I208-I2I5

PHILIPPE E.
STOEBNER P.
DLAEDLEIN-GREILSAMMER
LEFAKIS P. L'endomètre au cours des tumeurs de la thèque et de la granulosa
Soc.Anat. Paris 9 fév. I967

POLLOSON E.
CHARVET A propos des épithéliomes simultanés de l'utérus et de l'ovaire
Lyon Chir.aout sept. I950 45 p. 747 - 749

PORTER J.E.
BRAMHALL T.C. Theca cell tumor of ovary and endometrial carcinoma
Am.Journ.Obst.Gyn. I94I 42 p. 9I2-9I4

ROBERT H.G.
WINAVER D. Le cancer du corps de l'utérus
Encycl.Méd.Chir. I969

ROCHET M.
MARTIN
BRUNAT Généralisation cervico-utérine d'une tumeur de l'ovaire
Lyon Chir. I932 39 p. 346-348

ROUX G.
RAPP P.E.
VIDAL J. Tumeur maligne de l'ovaire révélatrice d'un cancer total du corps utérin chez une jeune fille
Montpellier Chir. I960 n° I8 p. 249-25I

ROY-CAMILLE R.
SOUDET P. Tumeur de la granulosa, hyperfolliculinie et cancer du corps utérin
Presse Méd. 24 Oct. I956 64 P. I75I-I753

RYDEN A. Cancer de l'ovaire et du corps utérin chez la même malade
Acta Radiol. janv. I952 37 - P. 49-58

SAMPSON J.A. Tubar and ovarian carcinoma secondary to uterine body cancer
Am.Journ.Pathol. I934 I0 p.I-28

SCHARPLATZ A. Apparition simultanée d'adénocancer de l'utérus et des ovaires
Gynaecologia déc. I950 I30 p. 387-392

SERMENT H.
HENRY J.R.
PAYAN H.
RUF H. Métastase utérine d'une tumeur de l'ovaire
Gynecol.Obst.Suppl. I955 7 p. 2I3-2I5

SHINOUDA H.A. A propos des épithéliomas simultanés de l'utérus et de l'ovaire
Thèse de Lyon I950

STOHR G. Granulosa cell tumor of the ovary and coincident carcinoma of the uterus
Am.JourN.Obst.Gyn. I942 43 p. 586-599

THESAURO Sur la coexistence des tumeurs malignes distinctes dans l'ovaire et l'utérus
Néoplasmes I928 7 p. I928-I935

VANVERTS Coexistence d'un cancer du corps utérin et d'un cancer de l'ovaire
Soc.Obst.Gyn. I930 p. 55I-560

VARANGOT J. Les tumeurs de la granulosa (folliculomes de l'ovaire)
Thèse de Paris I937

WOODRUFF J.D.
JULIAN C.G. Multiple carcinoma of upper genital apparatus (fundus, tubes, ovaries)
Am.Journ.Obst.Gyn. I5 mars I969 I03 p. 8I0-822

ZWANG G.
LEMAIGRE G. Cancer régional des organes génitaux supra-vaginaux (A propos de trois cas)
Journ.Chir. I965 89 p. 83-93

ooo Malignant uterine lesions associated with hormone secreting ovarian tumours. Report of two cases
Proc.Staff.Meet.Mayo Clin. fév. I948 23 p. 63-70

Tables des Matières.

pages

I. Introduction 1

II. Historique 5

III. Observations I4

IV. Les formes cliniques 24

V. Les formes anatomopathologiques 30

VI. Hypothèses pathogéniques 36

VII. Diagnostic 52

VIII. Traitement 53

IX. Conclusions 56

Bibliographie 59

Tables des Matières.

		page
I.	Introduction	1
II.	Historique	5
III.	Observations	19
IV.	Les formes cliniques	24
V.	Les formes anatomopathologiques	30
VI.	Hypothèses pathogéniques	36
VII.	Diagnostic	52
VIII.	Traitement	53
IX.	Conclusions	56
	Bibliographie	59